

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	EP 158090	A1	19851016	EP 1985-102222	19850228
	EP 158090	B1	19900829		
	R: AT, BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE				
	DE 3410641	A1	19851024	DE 1984-3410641	19840323
	DE 3441711	A1	19860515	DE 1984-3441711	19841115
	DE 3504695	A1	19860814	DE 1985-3504695	19850212
	EP 343694	A2	19891129	EP 1989-112798	19850228
	EP 343694	A3	19900207		
	EP 343694	B1	19921125		
	R: AT, BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE				
	AT 55905	E	19900915	AT 1985-102222	19850228
	JP 61040210	A2	19860226	JP 1985-118658	19850531
PRAI	DE 1984-3408258	19840307			
	DE 1984-3410641	19840323			
	DE 1984-3420459	19840601			
	DE 1984-3427374	19840725			
	DE 1984-3435098	19840925			
	DE 1984-3441711	19841115			
	DE 1985-3504695	19850212			
	EP 1985-102222	19850228			
AB	The therapeutic effect of vitamin E against skin diseases, as well as the skin -protective activity of vitamin E, such as against sunburn , is enhanced by vasodilator and circulation-stimulating agents. Thus, an ointment contains 100 mg allantoin, 400 mg dexapanthanol, 5000 mg D-.alpha.-tocopherol, and 30,000 IU Na heparin in 100 g base.				
ST	skin drug vitamin E vasodilator; sunburn vitamin E vasodilator				
IT	Cardiovascular agents				
	Vasodilators				
	(skin prepns. contg. vitamin E and)				
IT	Skin , disease or disorder				
	Sunburn and Suntan				
	(treatment of, vitamin E prepns. contg. circulation enhancers for)				
IT	Glycosides				
	RL: PREP (Preparation)				
	(flavonoid, from Ginko, skin prepns. contg. vitamin E and)				
IT	51-05-8	58-85-5	59-43-8, biological studies	59-67-6, biological studies	
	68-19-9	76-22-2	79-81-2	81-13-0	83-88-5, biological studies
	87-28-5	94-09-7	94-44-0	97-59-6	98-92-0
	127-47-9	137-08-6	298-57-7	437-74-1	538-64-7
1					562-09-4
					588-68-
	1446-06-6	1617-90-9	2438-72-4	3200-06-4	5716-20-1
	6493-05-6	6556-11-2	7085-55-4	7235-40-7	8059-24-3
	9041-08-1	14271-04-6	14286-84-1	14504-73-5	14976-57-9
1					23869-24-
	24730-10-7	29261-93-6	61732-85-2	65914-79-6	100472-82-0
	RL: BIOL (Biological study)				
	(skin prepn. contg. vitamin E and)				
IT	58-95-7	59-02-9	1406-18-4	52225-20-4	
	RL: BIOL (Biological study)				
	(skin prepns. contg. vasodilators and)				



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



⑪ Veröffentlichungsnummer : **0 343 694 B1**

⑫

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

④⑤ Veröffentlichungstag der Patentschrift :
25.11.92 Patentblatt 92/48

⑤① Int. Cl.⁵ : **A61K 35/78, A61K 31/355**

②① Anmeldenummer : **89112798.7**

②② Anmeldetag : **28.02.85**

⑤④ **Mittel zur Behandlung und zum Schutz der Haut.**

Die Akte enthält technische Angaben, die nach dem Eingang der Anmeldung eingereicht wurden und die nicht in dieser Patentschrift enthalten sind.

③③ Priorität : **07.03.84 DE 3408258**
23.03.84 DE 3410641
01.06.84 DE 3420459
25.07.84 DE 3427374
25.09.84 DE 3435098
15.11.84 DE 3441711
12.02.85 DE 3504695

④③ Veröffentlichungstag der Anmeldung :
29.11.89 Patentblatt 89/48

④⑤ Bekanntmachung des Hinweises auf die
Patenterteilung :
25.11.92 Patentblatt 92/48

⑤④ Benannte Vertragsstaaten :
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

⑤⑥ Entgegenhaltungen :
US-A- 4 248 861
UNLISTED DRUGS, Band 28, Nr. 7, Juli 1976,
(CHATHAM, New Jersey, US)

⑥③ Veröffentlichungsnummer der früheren
Anmeldung nach Art. 76 EPÜ : **0 158 090**

⑦③ Patentinhaber : **Ismail, Roshdy, Dr.**
Siebengebirgs-Apotheke Siebengebirgsallee
2
W-5000 Köln 41 (Klettenberg) (DE)

⑦② Erfinder : **Ismail, Roshdy, Dr.**
Siebengebirgs-Apotheke Siebengebirgsallee
2
W-5000 Köln 41 (Klettenberg) (DE)

⑦④ Vertreter : **Werner, Hans-Karsten, Dr. et al**
Delchmannhaus am Hauptbahnhof
W-5000 Köln 1 (DE)

Anmerkung : Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

EP 0 343 694 B1

Beschreibung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung einer Zusammensetzung zur Behandlung und zum Schutz der Haut unter Einsatz von Vitamin E nach den Ansprüchen 1 bis 5.

Vitamin E ist bekannt als Antioxidans und Schutzvitamin für Phosphorlipide der Zellmembran. Es hält die Permeabilität und Stabilität der Zellmembran aufrecht; Lucy, Ann. N.Y. Academy of Science 203 1972, S. 4. Es ist weiterhin bekannt, daß Vitamin E eine membranabdichtende Wirkung besitzt; F. Mittelbach und G. Bodechtel, Münchner Medizinische Wochenschrift 110 (1968) 36: 1988-1993. Bei Erythrocyten, den einfachsten Zellen des menschlichen Körpers wurde festgestellt, daß Vitamin E eine Schutzwirkung für die Zellmembran darstellt. In Tierversuchen und beim Menschen wurde bewiesen, daß Anämie das erste Anzeichen von Vitamin-E-Mangel ist. Bei Gabe von hohen Vitamin-E-Dosen normalisiert sich die Hämolyse der Erythrocyten; vgl. William J. Darbey Vitamin Horm, 26 (50) S. 685-704 (1968) und Phelps DL Pediatrics 63 (6) S. 933-935 (1979). Aus diesen Literaturstellen geht hervor, daß bei oraler Verabreichung von 200 bis 800 mg Vitamin E an Patienten für einen Zeitraum von 1 bis 4 Tagen, deren Hämolyse der Erythrocyten significant verbessert wird im Vergleich zu Patienten mit Vitamin-E-Mangel.

Vitamin E ist weiterhin verwendet worden zur Behandlung der Sichelzellenanämie in einem Zeitraum von 6 bis 35 Wochen; vgl. Natt CL. Am. J. clin. 33, S. 968-971 (1980); Natt CL. Am. J. clin. nutr. 32, S. 1359-1362 (1979); Gawlik G.M. Fed. Proc. 35 (3), S. 252 (1976) und Gorash L. Bieri J.G. et al univ. Conn. Farmington, GT.

Weiterhin ist bekannt, daß 750 mg Vitamin E täglich in einem Zeitraum von 3 bis 6 Monaten erfolgreich bei Thalassämie-Patienten eingesetzt wurden, wobei eine Normalisierung der Hämolyse der Erythrocyten beobachtet wurde; vgl. Kahane I. ISR. J. med. 12 (1), S. 11-15 (1976).

Erfolgreich eingesetzt wurde Vitamin E weiterhin bei Patienten mit akuter Hepatitis und alkoholischer Hepatitis, die einen Mangel an Vitamin E im Serum haben; vgl. Yoshiakawa T. Takemura S. Kato H. et al. Japan J. Gastroent, 74/7, S. 732-739 (1977). Schließlich wurde Vitamin E bei Patienten mit Eisenmangelanämie eingesetzt und bewirkte während eines Zeitraumes von 4 bis 8 Wochen eine Verbesserung bzw. Normalisierung des Lipidmetabolismus im Knochenmark; vgl. Takoshi Itaga, Central Clinical Laboratory Nagasaki University of Medicine, Japan.

In "Unlisted Dugs", Band 28, Nr. 7, 1976, 119n (New Jersey), wird eine Formulierung enthaltend d- α -Tocopherol-acetat, Troxerutin und Vincamin zur Behandlung von Funktionsstörungen des Kreislaufs beschrieben.

In den deutschen Patentanmeldungen P 34 20 738, P 34 05 928, P 34 05 239, P 34 07 025, P 34 08 260, P 34 16 162, P 34 32 881, P 34 05 240, P 34 02 930, P 34 07 024, P 34 07 026, P 34 15 250, P 34 27 193 wird ferner der Einsatz von Vitamin E zur Behandlung der Venen, des Analbereichs und von Rheumaerkrankungen vorgeschlagen.

Es ist weiterhin bekannt, daß Cholesterin in menschlicher und tierischer Haut durch Ultraviolett-Licht zu Cholesterin-alpha-oxyd, einen als Krebserreger bekannten Stoff, umgewandelt wird. Versuche mit Mäusen haben gezeigt, daß bei Verabreichung von Vitamin E und C sowie zwei weiteren Antioxidantien sich kein Cholesterin-alpha-oxyd bildet (Pharm. Indu. 36, Nr. 3 (1974) Ansel, USA).

Die US-A-4,248,861 betrifft ein Verfahren zur Prävention schädlicher Effekte von Sonnenstrahlung auf menschlicher Haut. Die dort offenbarten Zubereitungen werden vor allem zur Behandlung von bereits verbrannter Haut eingesetzt. Sie enthalten neben 5 bis 20 Teilen Para-Aminobenzoessäure, 1 bis 10 Teile Calcium-D-Pantothenat und 0,5 bis 1,5 Teile einer Tocopherol-Verbindung. Diese Zubereitungen sollen auch vorbeugend eine gewisse Wirksamkeit haben. Von diesen Zubereitungen wird angenommen, daß sie das Vitamingleichgewicht in der Hautzellstruktur wiederherstellen. Die Menge an Tocopherol-Verbindungen liegt in diesen Zubereitungen zwischen 150 und 500 IE pro F1 ounce entsprechend 0,5 bis 1,8 Gew.-%. Eine unmittelbare Schutzwirkung gegen schädliche Strahlung wird aber nicht offenbart.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß die Verwendung einer Zusammensetzung, die Vitamin-E sowie Kombinationen von Vitamin E mit anderen Wirkstoffen neben üblichen Träger- und/oder Hilfsstoffen, sich insbesondere zur Behandlung von Ekzemen, Hautflechte, Hautentzündungen, Juckreiz, Allergien, Faltenbildungen, Pigmentierungen der Haut und Haarausfall sowie Wunden, eignen. Darüberhinaus können die erfindungsgemäß verwendbaren Zusammenstellungen als Schutz gegen ultra-violettes Licht und zur Förderung des Haarwuchses eingesetzt werden. Erfindungsgemäß kann die Zusammensetzung ferner als Hautschutzmittel bei Bestrahlungen, z.B. von Krebspatienten, verwendet werden. Dieser neue Indikationsbereich war aufgrund des bisherigen Wissenstandes nicht vorherzusehen und eröffnet ein neues breites Anwendungsfeld für Vitamin E. Die Verwendung von Vitamin E bringt auf lange Sicht eine Stabilisierung und dauernde Beseitigung der Symptome, die Wahrscheinlichkeit der Rückfälligkeit ist dadurch sehr gering. Die Vitamin-E-haltigen Kombinationspräparate müssen jedoch längere Zeit, ca. 6 Monate oder länger, angewendet werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung einer Zusammensetzung, die neben üblichen Träger- und/oder Hilfsstoffen als wesentlichen Bestandteil Vitamin E als alpha-Tocopherol und/oder dessen Ester natürlicher oder synthetischer Herkunft in Mengen von 200 bis 1000 mg pro Darreichungseinheit sowie durchblutungsfördernde und/oder gefäßerweiternde Mittel und außerdem gegebenenfalls Vitamin C, Vitamin A, Vitamine der B-Reihe, Phospholipide, ungesättigte Fettsäuren und/oder Emulgatoren enthält, zur Herstellung eines Arzneimittels in Kapselform zur Behandlung und zum Schutz der menschlichen und tierischen Haut; Verwendung einer Zusammensetzung, die neben üblichen Träger- und/oder Hilfsstoffen als wesentlichen Bestandteil Vitamin E als alpha-Tocopherol und/oder dessen Ester natürlicher oder synthetischer Herkunft in Mengen von 0,5 bis 20 Gew.-% pro Darreichungseinheit sowie durchblutungsfördernde und/oder gefäßerweiternde Mittel und außerdem gegebenenfalls Vitamin C, Vitamin A, Vitamine der B-Reihe, Phospholipide, ungesättigte Fettsäuren und/oder Emulgatoren enthält, zur Herstellung eines Arzneimittels in Form von Crème, Gel, Salbe, Milch Lotion oder Lösung zur Behandlung und zum Schutz der menschlichen und tierischen Haut sowie die

Verwendung einer Zusammensetzung, die neben üblichen Träger- und/oder Hilfsstoffen als wesentlichen Bestandteil Vitamin E als alpha-Tocopherol und/oder dessen Ester natürlicher oder synthetischer Herkunft in Mengen bis zu 32 Gew.-% pro Darreichungseinheit sowie durchblutungsfördernde und/oder gefäßerweiternde Mittel, und außerdem gegebenenfalls Vitamin C, Vitamin A, Vitamine der B-Reihe, Phospholipide, ungesättigte Fettsäuren und/oder Emulgatoren enthält, zur Herstellung eines Arzneimittels in Form von Spray, Tinktur oder Lösung in Alkohol zur Behandlung und zum Schutz der menschlichen und tierischen Haut.

Da Vitamin E bei Raumtemperatur flüssig ist, bietet sich als Applikationsform insbesondere die Kapsel an. Die übrigen Wirkstoffe werden in Vitamin E sowie gewünschtenfalls in einem dünnflüssigen Neutralöl und einem Lösungsvermittler in an sich bekannter Weise in die Kapsel eingebracht. Auch hier können Emulgatoren, z.B. Tween, eingesetzt werden.

Bei der erfindungsgemäß zu verwendenden Zusammensetzung ist für die Wirksamkeit von Vitamin E vor allem eine ausreichende Dosierung entscheidend, die mindestens 200 mg betragen sollte. Niedrigere Dosierungen an Vitamin E sind wenig sinnvoll, da erhebliche Mengen durch die Magensäure zerstört werden und dadurch ihre Wirksamkeit verlieren (vgl. Arthur Vogelsang, Angiology 21, S. 275 bis 279 (1970)).

Sofern in der Vergangenheit hin und wieder geringe Mengen Vitamin E, nämlich bis zu 40 mg in Kombinationspräparaten zum Einsatz gekommen sind, waren sie mit Sicherheit wegen der zu niedrigen Dosierung völlig wirkungslos. Zur Behandlung sollte die Dosierung im Bereich von 200 bis 1.000 mg liegen. Vorzugsweise werden Darreichungsformen, die 250 bis 600 mg enthalten, eingesetzt. Typische Kombinationspräparate enthalten 300 bis 500 mg Vitamin E, jeweils pro Darreichungseinheit.

Vitamin E kann in allen seinen alpha-Formen verwendet werden, sowohl als freies Tocopherol als auch als Ester natürlicher oder synthetischer Herkunft. Dieser Ester kann als Acetat, Succinat oder als anderer Ester verwendet werden. Für Salben, Gele und Cremes wird bevorzugt das freie Tocopherol, z.B. D,L-alpha-Tocopherol und D-alpha-Tocopherol verwendet.

Überraschenderweise wird die Wirkung von Vitamin E in Gegenwart von gefäßerweiternden und/oder durchblutungsfördernden Mitteln erheblich gesteigert in Form von Synergismen und dadurch die Behandlungszeit verkürzt.

Insbesondere in Gegenwart der durchblutungsfördernden Mitteln, wie Heparin Natrium oder Extr. Hippocastani wird die Aufnahme des Vitamin E durch die Haut verbessert. Bei Verwendung von Heparin Natrium wird die hohe Dosierung von 30.000 bis 150.000 I.E. bevorzugt.

Weitere verwendbare Zubereitungen im Sinne der Erfindung, die die Wirkung von Vitamin E erheblich steigern, sind durchblutungsfördernde Mittel, wie β -Hydroxy-äthyl-rutosid, Trimethylolrutosid, Arnicae-Extract, Nicotinsäure, Nicotinsäureester und Derivate, Xantinolnicotinat und Inositolnicotinat, sowie Salicylsäure bzw. deren Ester, Dihydroergotoxin-methan-sulphonat, Dihydroergocornin-methan-sulphonat, Dihydroergocristin-methan-sulphonat, β -Hydroxy-äthyl-salicylat, Ol. Juniperi, Ol. Pini pumilionis (Latschenkiefernöl), Ol. Eucalypti, Ol. Rosmarinae, Tinct. Camphorae bzw. Kampfer, Cinnarizin, Vincamin, Pentoxifyllin, Bamethansulfat, Bencyclanhydrogenfumarat, β -Pyridilcarbinol, Ginkgoflavonglykoside. Es können auch weitere Derivate der durchblutungs- bzw. gefäßerweiternden Mittel verwendet werden.

Als gefäßerweiterndes Pflanzenmittel ist Extract Calendulae aus Herba Calendulae zu nennen. Die durchblutungsfördernden Mittel können ebenfalls in Retard-Form verwendet werden. Zahlreiche durchblutungsfördernde Mittel, wie Hydroxy-rutoside haben auch antikoagulierende Eigenschaften.

Die erfindungsgemäß verwendbaren Zusammensetzungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und zum Schutz der Haut können auch äußerlich in Form von Creme, Gel, Salbe oder Lotion oder Lösung ggf. zusammen mit Emulgatoren angewendet werden. Die Vitamin E-Konzentration beträgt in diesem Fall 0,5 bis 20 Gew.-%. Besonders bevorzugt werden 4 bis 10 Gew.-%. Man kann auch andere Darreichungsformen zubereiten, z.B. Sprays, Tinkturen oder alkoholische Lösungen. Isopropanol bzw. Propandiol ist ein be-

sonders bevorzugtes Lösungsmittel, das zugleich durchblutungsfördernd wirkt. Die Konzentration des Vitamin E kann in diesem Fall 32 Gew.-% betragen. Bevorzugt wird eine Konzentration bis zu 25 Gew.-% pro Darreichungsform.

Als übliche Salben oder Cremegrundlagen können Eucerin cum. aqua, Ungt. Cordes, Ungt. Emulsificans, sowie andere nicht wasserlösliche Salbengrundlagen bzw. deren Gemische verwendet werden. Geeignete Salbengrundlagen sind beispielsweise Wollwachs, Vaseline DAB 8, Paraffin dünnflüssig sowie Gemische derselben. Sie können auch Emulgatoren enthalten wie Cetylstearylalkohol. Geeignet als Salbengrundlagen sind auch Unguentum alkoholum lanæ aquosum mit Cetiol (Ölsäureoleylester) sowie Unguentum lanette, Cetylstearylalkohol, Cetiol DAB 8, aqua conservata.

Der erfindungsgemäß verwendbaren Zusammensetzung können vorteilhaft auch weitere Vitamine, z.B. Vitamin C, A, B₁, B₂ und B₆ zugesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Salben enthalten als Grundlagen zweckmäßig 70 bis 30 Gew.-%, Wasser vorzugsweise 60 bis 40 Gew.-%,

30 bis 5 Gew.-%, vorzugsweise 25 bis 7 Gew.-%, Cetiol (Oleyl oleat),

30 bis 2 Gew.-%, vorzugsweise 25 bis 2 Gew.-% Cetyl-Stearylalkohol oder andere aliphatische Alkohole.

Man kann den Cetyl-Stearylalkohol ganz oder teilweise auch durch andere emulgierende Alkohole ersetzen, z.B. durch aliphatische Alkohole oder Wollwachsalkohol bzw. Diole, Stearinol, mit aliphatischen Säuren veresterte Monoglyceride oder ähnliche Stoffe. Man kann z.B. auch Paraffin oder Vaseline zusetzen, um die Salbe streichfähig zu machen. Auch Cetiol (Oleyl oleat) kann durch andere Emulgatoren, z.B. Tween® 20 oder Tween® 80 ganz oder teilweise ersetzt werden. Eine besonders bevorzugte Kombination als Grundlage für Vitamin-E-haltige Salben von Cremes ist jedoch folgende:

30 bis 20 Gew.-% Cetyl-Stearylalkohol,

20 bis 10 Gew.-% Cetiol (oleyl oleat)

60 bis 40 Gew.-% Wasser (aqua conservata).

Es ist bekannt, daß wasserhaltige Salbengrundlagen, wie Unguentum emulsificans aquosum und Unguentum alkoholum lanæ aquosum geeignet sind zur Verarbeitung von wasserlöslichen Wirkstoffen. Hier überrascht, daß wasserhaltige Salbengrundlagen, die sogar über 50% Wassergehalt aufweisen können, sehr gut zur Verarbeitung fettlöslicher Wirkstoffe wie Vitamin E geeignet sind.

Überraschenderweise bringen die erfindungsgemäß verwendbaren Zusammensetzungen besondere Vorteile, wenn Vitamin A zugesetzt wird. Insbesondere wird die Behandlungsdauer verkürzt. Demzufolge betrifft die vorliegende Erfindung auch eine Verwendung einer Zusammensetzung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und zum Schutz der menschlichen und tierischen Haut, die Vitamin A zusammen mit Vitamin E und durchblutungsfördernde Mittel enthalten. Vitamin A kann in Form von Vitamin-A-Palmitat, Vitamin-A-Acetat sowie weiterer Ester des Vitamin A und/oder β -Carotin verwendet werden. Vitamin A soll so ausgewählt sein, daß die maximale Tagesdosis 50.000 I.E. nicht überschreitet, d.h. wenn zwei Darreichungsformen pro Tag angewendet werden, soll die Dosierung bei maximal 25.000 I.E. pro Darreichungsform liegen. Die Vitamin-A-Dosis des erfindungsgemäßen Mittels liegt zwischen 5.000 und 25.000 I.E., vorzugsweise 6.000 bis 15.000 I.E.

Die Vitamine A und E neigen insbesondere in Gegenwart von anderen Wirkstoffen im wäßrigen Medium sehr stark zur Klumpenbildung. Dabei besteht Gefahr, daß die fettlöslichen wertvollen Stoffe nicht absorbiert werden. Überraschend wurde festgestellt, daß geringe Mengen Emulgator, ca. 1%, ausreichen, um die Klumpenbildung zu verhindern. Die Wirkstoffe werden leichter im wässrigen Medium dispergiert bzw. suspendiert. Dies hat den Vorteil, daß die Absorption durch den Darm erleichtert wird. Eine größere Menge Emulgator ist nicht notwendig, da meistens 1 bis 7% ausreichend sind, um die Klumpenbildung zu verhindern. Man kann auch Mengen bis zu 10% oder mehr verwenden. Dabei besteht aber die Gefahr, daß man zuviele Hilfsstoffe zugebt. Die Folge können Nebenwirkungen sein, insbesondere wenn das Medikament längere Zeit verabreicht wird.

Es können die üblichen Emulgatoren, die in den medizinischen Präparaten verwendet werden, wie Tween® 20, Cremophor®, aliphatische Alkohole, partialveresterte Triglyceride. Erfindungsgemäß werden jedoch Tween® 80 und Cetiol bevorzugt. Hierbei wurde beobachtet, daß bei Zugabe von ca. 10% Emulgator die Emulgierung nicht wesentlich besser ist als bei Zusatz von 5% Emulgator.

Man kann als Emulgator auch Lecithin in einer Konzentration zwischen 1 und 13% verwenden. Damit wird die Resorption der Kombination Vitamin A + E, insbesondere aber des Vitamin E begünstigt. Zwar ist auch bei Verwendung von großen Mengen Lecithin bis zu 50% eine positive Wirkung erkennbar. Geringe Mengen des Emulgators aus Lecithin sind aber ausreichend, um die Klumpenbildung der fettlöslichen Vitamine zu verhindern und um eine optimale Resorption zu begünstigen. Es ist ferner zu empfehlen, ca. 1% herkömmliche Emulgatoren wie Tween 80 beizufügen, da sie die Mischbarkeit von Lecithin mit den beiden Vitaminen begünstigen und eine Klumpenbildung verhindern. Besonders vorteilhaft für die Resorption ist die Verwendung von ca. 1%

Tween® 80 mit 1 bis 13% Lecithin. Ebenso können die herkömmlichen Emulgatoren Tween® 20, Cetiol (Ölsäureoleylester) und Cremophor® verwendet werden. Als Lecithinpräparat wird das Sojalecithin bevorzugt.

Die erfindungsgemäß zu verwendenden Zusammensetzungen sind auch als Schutz gegen ultraviolettes Licht geeignet. Hierbei werden UV-Stabilisatoren zugesetzt, die hautverträglich sowie fett- und wasserlöslich sind, z.B. Eusolex®. Die UV-Stabilisatoren können in einer Menge von 0,1 bis 20 Gew.-% zugesetzt werden. 0,5 bis 10 Gew.-% werden bevorzugt.

Weitere Zusatzstoffe können Lebertran und/oder ungesättigte Fettsäuren sein, z.B. Linolsäure, Linolensäure oder Ölsäure. Anstelle der ungesättigten Fettsäuren können auch Siliconöle oder Polysiloxane verwendet werden.

Für Hautschutzmittel sind die erfindungsgemäß verwendbaren Zusammensetzungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und zum Schutz der menschlichen und tierischen Haut in Kombination mit Phospholipiden z.B. Lecithin geeignet. Durch die Phospholipide wird das Eindringen des Vitamin E in die Haut beschleunigt und dadurch die Wirksamkeit der Vitamin-E-Präparate gesteigert.

Es ist bekannt, daß Bufexamac-Creme oder -salbe zur Behandlung von Hautentzündungen, Allergien, Ekzemen und Juckreizen sich eignet. Überraschenderweise wird jedoch die Behandlungsdauer in Gegenwart von Vitamin E wesentlich verkürzt und die Wahrscheinlichkeit des Rückfalls vermindert. Nach dem Abklingen der Krankheit wird bevorzugt nur mit Vitamin-E-Salbe eingerieben, um einen Rückfall vorzubeugen.

Zur Behandlung von Allergien können die erfindungsgemäß. verwendbaren Zusammensetzungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und zum Schutz der menschlichen und tierischen Haut mit anti-allergischen Wirkstoffen, insbesondere Antihistaminika kombiniert werden. Der Zusatz von Vitamin E zu solchen antiallergischen Wirkstoffen beschleunigt den Heilungsprozeß.

Als antiallergische Wirkstoffe werden beispielsweise

Clemastinehydrogenfumarat

Chlorphenoxaminehydrochlorid

Dimetidinmaleat

Bamipinlactat oder -hydrochlorid oder andere Salze bzw.

Ester

Propylhexedrinehydrochlorid

Tritoqualine

Dephenhydramin

Meclozinhydrochlorid, verwendet.

Die erfindungsgemäß verwendbaren Zusammensetzungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und zum Schutz der menschlichen und tierischen Haut können auch der Förderung des Haarwuchses dienen, insbesondere wenn Aminosäuren zugesetzt werden.

Neben Vitamin E enthalten die verwendbaren Zusammensetzungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und zum Schutz der menschlichen und tierischer. Haut die üblichen Träger- und Hilfsstoffe, was insbesondere für die äußerlichen Anwendungen von Bedeutung ist.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung:

Beispiel 1

100 g Salbe enthalten:

400 mg Allantoin;

400 mg Dexapanthenol;

5000 mg D-alpha-Tocopherol;

30000 I.E. Heparin Natrium;

Beispiel 2

100 g Salbe enthalten:

2,5 g O-(β-Hydroxyäthyl)-Rutoside;

6,5 g D-alpha-Tocopherol oder D,L-alpha-Tocopherol;

Beispiel 3

100 g Salbe enthalten:

400 mg Allantoin;

400 mg Dexapanthenol;

8,8 g D-alpha-Tocopherol oder D,L-alpha-Tocopherol;
30000 I.E. Heparin Natrium

Beispiel 4

5

100 g Salbe enthalten:
4,5 g Extract Hippocastani (enthält ca. 800 mg Aescin);
5,0 g D-alpha-Tocopherol;

10 Beispiel 5

100 g Gel enthalten:
50000 I.E. Heparin Natrium;
12 g Arnikablüten-Extract ((1;10) Alkohol 60%);
15 25 g Tinct. Hippocastani e sem. 1:1 entspricht 0,65 g Aescin;
7,5 g D-alpha-Tocopherol;

Beispiel 6

20 100 g Gel enthalten:
7,0 g β -Hydroxyäthyl-Salicylat;
7,0 g D-alpha-Tocopherol;

Beispiel 7

25

100 g Salbe enthalten:
10 g Benzocain (Anaesthesin);
8 g D-alpha-Tocopherol-Konzentrat;
1 g Benzylnicotinat;

30

Beispiel 8

100 g Salbe enthalten:
3 g Hydroxyäthyl-Salicylat;
35 1 g Benzylnicotinat;
7 g D-alpha-Tocopherol;

Beispiel 9

40 100 g Salbe enthalten:
8 g D-alpha-Tocopherol;
400 mg Allantoin;
400 mg Dexapanthenol;
150000 I.E. Heparin Natrium;

45

Beispiel 10

1 Kapsel enthält:
250 mg Nicotinsäure;
50 400 mg D,L-alpha-Tocopherolacetat;
150 mg Sojabohnenöl;

Beispiel 11

55 1 Kapsel enthält:
200 mg β -Hydroxyäthyl-rutoside;
300 mg D-alpha-Tocopherolacetat;
180 mg Sojaöl;

Beispiel 12

- 1 Kapsel enthält:
150 mg Extract Hippocastani (enthalten 25 mg Aescin);
5 300 mg D-alpha-Tocopherol;
150 mg Sojaöl;

Beispiel 13

- 10 1 Kapsel enthält:
300 mg Xantinolnicotinat;
400 mg D-alpha-Tocopherol;
190 mg Sojaöl;

15 Beispiel 14

- 1 Kapsel enthält:
150 mg Extract Hippocastani (enthalten 25 mg Aescin);
250 mg Vitamin E;
20 150 mg Sojaöl;

Beispiel 15

- 1 Kapsel enthält:
25 5 mg Vitamin B₁;
5 mg Vitamin B₂;
5 mg Vitamin B₆;
200 mg β-Hydroxyäthyl-rutoside;
300 mg Vitamin E;
30 50 mg Nicotinsäureamid;
200 mg Sojaöl;

Beispiel 16

- 35 1 Kapsel enthält:
100 mg Nicotinsäure;
100 mg Roskastanienextract (enthalten 16 mg Aescin);
300 mg D-alpha-Tocopherolacetat;
200 mg Sojaöl;

40

Beispiel 17

- 1 Kapsel enthält:
200 mg Inositol Nicotinat;
45 300 mg D-alpha-Tocopherol-Konzentrat;
150 mg Sojaöl;

Beispiel 18

- 50 1 Kapsel enthält:
50 mg Procainhydrochlorid;
400 mg D-alpha-Tocopherol-Konzentrat;
150 mg Sojaöl;

55 Beispiel 19

- 1 Kapsel enthält:
50 mg Procainhydrochlorid;

400 mg D,L-alpha-Tocopherolacetat;
 5 mg Vitamin B₁;
 5 mg Vitamin B₂;
 5 mg Vitamin B₆;
 5 150 mg Sojaöl oder Maisöl;

Beispiel 20

Tropfen
 10 100 ml 90% Äthylalkohol enthalten
 40 g D,L-alpha-Tocopherolacetat;
 4,5 g Extract Hippocastani (enthalten 750 mg Aescin);

Beispiel 21

15 1 Kapsel enthält:
 4,5 mg entsprechend Dihydroergotoxin-methan-sulphonat;
 400 mg D,L-alpha-Tocopherolacetat;

20 Beispiel 22

1 Kapsel enthält:
 50 mg Procain-Hydrochlorid;
 200 mg Nicotinsäure;
 25 400 mg Vitamin E;
 150 mg Maisöl.

Beispiel 23

30 1 Kapsel enthält:
 150 mg Bencyclan-hydrogenfumarat;
 400 mg Vitamin E als D,L-alpha-Tocopherolacetat;
 150 mg Sojaöl.

35 Beispiel 24

1 Kapsel enthält:
 Pentoxyfyllin 400 mg
 Vitamin E 400 mg
 40 Vitamin A Acetat 15.000 I.E.
 Sojaöl 120 mg

Beispiel 25

45 1 Kapsel enthält:

50	Naftidirofuryl-Hydrogenoxalat	100 mg
	Vitamin E	500 mg
	Vitamin A Palmitat	30.000 I.E.
	Sojaöl	150 mg

55 Beispiel 26

1 Kapsel enthält:

EP 0 343 694 B1

	Cinnarizin	75 mg
	Vitamin E	400 mg
5	Vitamin A Palmitat	15.000 I.E.
	Vitamin B ₁ , B ₂ , B ₆ zu	
	gleichen Teilen	10 mg
	Vitamin B ₁₂	5 µg
10	Sojaöl	150 mg

Beispiel 27

15	100 ml Tropfen aus Äthylalkohol enthalten:	
	Cinnarizin	7,5 g
	Vitamin E	4,0 g
	Vitamin A Palmitat	2,5 Millionen Einheiten

Beispiel 28

1 Kapsel enthält:

25	Xantinolnicotinat	500 mg
	Vitamine E (DL-alpha-Tocopherol)	400 mg
	Vitamin A Palmitat	10.000 I.E.
30		
	Tween 80	20 mg
35	Sojaöl	150 mg

Beispiel 29

40 Tropfen in 100 ml Äthylalkohol:

	Tropfen in 100 ml Äthylalkohol:	
45	Dihydroergotoxinmethansulphonat	1,5 g
	aus (0,5 g Dihydroergocristinmethansulphonat)	
	0,5 g Dihydroergocorninmethansulphonat	
	0,333 mg alpha-Dihydroergocryptinmethansulphonat	
50	0,167 mg beta-Dihydroergocryptinmethansulphonat)	
	Vitamin E (DL-alpha-Tocopherolacetat)	3,5 g
	Vitamin A Palmitat	2,5 Millionen Einheiten

55

Beispiel 30

1 Kapsel enthält:

	1 Kapsel enthält:	
15	D,L-alpha-Tocopherol	400 mg
	β-Hydroxyäthylrutosid	300 mg
	Vitamin A Palmitat	15.000 I.E.
	Sojaöl	150 mg

25	Ginkgo flavonglykoside	3,0 mg
30	Vitamin E (D,L-alpha-Tocopherol-acetat)	300 mg
	Vitamin A Palmitat	25.000 I.E.
	Sojaöl	100 mg

	1 Kapsel enthält:	
	Nicotinsäure	300 mg
40	Vitamin E	400 mg
	Vitamin A Palmitat	15.000 I.E.
	Cetiol	20 mg
	Sojaöl	150 mg

	1 Kapsel enthält:	
	D,L-alpha-Tocopherolacetat	200 mg
	β-Hydroxyäthylrutosid	300 mg
50	Vitamin A Palmitat	25.000 I.E.
	Sojaöl	120 mg

10

	Pentoxifylin	400 mg
5	Vitamin E (D,L-alpha-Tocopherol- acetat)	400 mg
	Vitamin A Palmitat	15.000 I.E.
	Tween ^(R) 80	10 mg
10	Sojaöl	150 mg

Beispiel 36

	1 Kapsel enthält:	
15	Bamethansulfat	25 mg
	D,L-alpha-Tocopherolacetat	250 mg
	Vitamin A Palmitat	10.000 I.E.
	Sojaöl	150 mg

Beispiel 27

	1 Kapsel enthält:	
25	Vincamin	30 mg
	Vitamin E (D,L-alpha-Tocopherol- acetat)	400 mg
30	Vitamin A Palmitat	30.000 I.E.
	Sojaöl	150 mg

Beispiel 38

35	100 g	Salbe enthalten:
	10 g	D-alpha-Tocopherol
	50.000	I.E. Heparin Natrium
		die Salbengrundlage besteht aus
40	22 T	Cetyl-Stearylalkohol
	18 T	Cetiol
	60 T	Wasser (aqua conservata)

Beispiel 39

45	100 g	Salbe enthalten:
	7 g	Vitamin E (D-alpha-Tocopherol)
	1 g	Nicotinsäurebenzylester
	1 g	Kampfer
50		die Salbengrundlage besteht aus
	17 T	Cetyl-Stearylalkohol
	8 T	Weißes Vaseline
	15 T	Cetiol
	60 T	Wasser (aqua conservata)

55

Beispiel 40

100 g	Salbe enthalten:
-------	------------------

EP 0 343 694 B1

7 g Vitamin E
15 g Tinct. calendulae
ad 100 g Salbengrundlage aus
13 T Wollwachsalkohol
5 2 T Cetyl-Stearylalkohol
20 T Cetiol
5 T Paraffin
50 T Wasser (aqua conservata)

10 Beispiel 41

100 g Salbe enthalten:
8 g Vitamin E (D,L-alpha-Tocopherol)
1,5 g Rosmarinöl
15 1 g Extract Hippocastani (standardisiert auf mind. 8% Aescin)
1 g Öl juniperi
Salbengrundlage wie Beispiel 38

Beispiel 42

20 Lösung aus
10 g Vitamin E (D-alpha-Tocopherol-Konzentrat)
1 g Latschenkiefernöl (Öl pini pumilionis)
1 g Eucalyptusöl
25 1 g Öl juniperi
1 g Tween® 80
ad 100 g Isopropylalkohol

Beispiel 43

30 100 g Salbe enthalten:
7 g D-alpha-Tocopherol-Konzentrat
2 g Tinct. arnicae
2 g Salicyl-β-Hydroxyäthylester Salbengrundlage wie Beispiel 38
35

Beispiel 44

Lösung gemäß Beispiel 42:
7,0 g Vitamin E
40 1,0 g Latschenkiefernöl
1,0 g Arnikatinktur
1,0 g Cetiol
ad 100 g Isopropylalkohol

45 Beispiel 45

100 g Salbe enthalten:
9,0 g Vitamin E
20,0 g Tinct. calendulae
50 Salbengrundlage wie Beispiel 38
Beispiele 46 bis 60 betreffen Kombinationen von Vitamin E und A mit Lecithin.

Beispiel 46

55 1 Kapsel enthält:

EP 0 343 694 B1

	Pentoxifyllin	400 mg
	Vitamin E (D,L-alpha-Tocopherolacetat)	400 mg
5	Vitamin-A-Acetat	25.000 I.E.
	Sojalecithin	200 mg
	Sojaöl	120 mg
	Tween® 80	8 mg

Beispiel 47

1 Kapsel enthält:

15	Naftidirofuryl-Hydrogenoxalat	100 mg
	Vitamin E (D-alpha-Tocopherol-Konzentrat)	500 mg
20	Vitamin-A-Palmitat	30.000 I.E.
	Sojalecithin	25 mg
	Sojaöl	150 mg

Beispiel 48

1 Kapsel enthält:

30	Cinnarizin	75 mg
	Vitamin E (D-alpha Tocopherolacetat)	400 mg
	Vitamin-A-Palmitat	25.000 I.E.
35	Vitamin B ₁ , B ₂ , B ₆ zu gleichen Teilen	10 mg
	Vitamin B ₁₂	5 µg
40	Sojaöl	100 mg
	Sojalecithin	280 mg

Beispiel 49

100 ml Tropfen aus Äthylalkohol enthalten

	Cinnarizin	7,5 g
50	Vitamin E	4,0 g
	Vitamin-A-Palmitat	2,5 Millionen Einheiten
	lecithin	2,5 g

Beispiel 50

1 Kapsel enthält:

EP 0 343 694 B1

Xantinolnicotinat	500 mg
Vitamin E (D,L-alpha-Tocopherol)	400 mg
Vitamin-A-Palmitat	25.000 I.E.

5

Tween [®] 80	20 mg
Sojaöl	150 mg
Sojalecithin	25 mg

10

Beispiel 51

15

Tropfen in 100 ml Äthylalkohol

Dihydroergotoxinmethansulphonat	1,6 g
---------------------------------	-------

aus

(0,5 g Dihydroergocristinmethansulphonat

0,5 g Dihydroergocorninmethansulphonat

333 mg alpha-Dihydroergocryptinmethansulphonat

167 mg beta-Dihydroergocryptinmethansulphonat)

Vitamin E (DL-alpha-Tocopherolacetat)	3,5 g
Vitamin-A-Palmitat	1,5 Millionen Einheiten
Sojalecithin	3,5 g

20

25

30

35

Beispiel 52

40 1 Kapsel enthält:

beta-Pyridil-carbinol-tartrat	360 mg
entspricht 150 mg Pyridyl-carbinol	
D-alpha-Tocopherolacetat	400 mg
Vitamin-A-Palmitat	10.000 I.E.
Sojaöl	100 mg
Sojalecithin	150 mg
Tween [®] 20	6 mg

45

50

55

Beispiel 53

1 Kapsel enthält:

EP 0 343 694 B1

	D,L-alpha-Tocopherol	400 mg
	β -Hydroxyäthylrutosid	300 mg
	Vitamin-A-Palmitat	30.000 I.E.
	Sojaöl	100 mg
5	Sojalecithin	250 mg

Beispiel 54

1 Kapsel enthält:

10	Ginkoflavonglykoside	3,0 mg
	Vitamin E (D,L-alpha-Tocopherol- acetat)	300 mg
15	Vitamin-A-Palmitat	25.000 I.E.
	Sojaöl	100 mg
	Sojalecithin	200 mg

Beispiel 55

1 Kapsel enthält:

25	Nicotinsäure	300 mg
	Vitamin E	400 mg
30	Vitamin-A-Palmitat	15.000 I.E.
	Cetiol (Oleysäureester)	10 mg
	Sojaöl	100 mg
35	Sojalecithin	20 mg

Die folgenden Beispiele betreffen Vitamin-E-Präparat enthaltend Dimethylaminoäthanol.

Beispiel 56

1 Kapsel enthält:

40	20 mg	Dimethylaminoäthanol
	400 mg	D,L-alpha-Tocopherolacetat
	50 mg	Sojaöl
45	200 mg	Sojalecithin
	200 mg	β -Hydroxyäthylrutosid

Beispiel 57

1 Kapsel enthält:

50	20 mg	Dimethylaminoäthanol
	400 mg	D,L-alpha-Tocopherolacetat
	12.000	I.E. Vitamin-A-Palmitat (6,67 mg)
	100 mg	Sojaöl
55	300 mg	Lecithin
	8 mg	Tween® 80
	75 mg	Cinnarizin

Beispiel 58

1 Kapsel enthält:

	25 mg	Dimethylaminoäthanolrotat
5	400 mg	D,L-alpha-Tocopherolacetat
	15.000	I.E. Vitamin-A-Palmitat (8,33 mg)
	20 mg	Sojalecithin
	400 mg	Nicotinsäure

10 Beispiel 59

Wie Beispiel 56, jedoch mit 8 mg Tween® 80 angesetzt.

Beispiel 60

15

1 Kapsel enthält:

	25 mg	Dimethylaminoäthanolrotat
	500 mg	D-alpha-Tocopherol-Konzentrat
	22.000	I.E. Vitamin-A-Palmitat (12,22 mg)
20	28 mg	Sojalecithin
	120 mg	Sojaöl
	3,0 mg	Ginkoflavonglucosid

Beispiel 61

25

Kombination gemäß Beispiel 60, jedoch mit 8 mg Tween 20.

Beispiel 62

30

1 Kapsel enthält:

	30 mg	Dimethylaminoäthanolrotat
	400 mg	D,L-alpha-Tocopherolacetat
	300 mg	Lecithin
	8 mg	Tween® 80
35	30 mg	Vincamin

Beispiel 63

40

1 Kapsel enthält:

	25 mg	Dimethylaminoäthanolrotat
	350 mg	D-alpha-Tocopherolacetat
	15.000	I.E. Vitamin-A-Palmitat
	je 5 mg	von Vitamin B ₁ , B ₂ , B ₆ ,
	5 µg	Vitamin B ₁₂
45	15 mg	Nicotinsäureamid
	280 mg	Lecithin
	75 mg	Cinnarizin

Beispiel 64

50

Kombination gemäß Beispiel 63, jedoch mit 5 mg Tween® 80.

Beispiel 65

55

1 Kapsel enthält:

	25 mg	Dimethylaminoäthanolrotat
	400 mg	D,L-alpha-Tocopherolacetat
	15.000	I.E. Vitamin-A-Palmitat (8,33 mg)

300 mg β -Hydroxyäthylrutosid

Beispiel 66

5 Kombination gemäß Beispiel 65, jedoch mit 8 mg Tween® 80 angesetzt.

Beispiel 67

1 Kapsel enthält:

10 35 mg Dimethylaminoäthanolrotat
500 mg D-alpha-Tocopherol-Konzentrat
22.000 I.E. Vitamin-A-Palmitat (12,22 mg)
400 mg Xantinolnicotinat

15 Beispiel 68

Gemäß Beispiel 67, jedoch mit 4 mg Tween® 20.

Beispiel 69

20

1 Kapsel enthält:

30 mg Dimethylaminoäthanolrotat
400 mg D,L-alpha-Tocopherolacetat
400 mg Pentoxifyllin

25

Beispiel 70

1 Kapsel enthält:

30 35 mg Dimethylaminoäthanolrotat
350 mg D-alpha-Tocopherolacetat
15.000 I.E. Vitamin-A-Palmitat
je 5 mg von Vitamin B₁, B₂, B₆
5 µg Vitamin B₁₂
100 mg Bencyclanfumarat

35

Beispiel 71

Kombination gemäß Beispiel 70, jedoch mit 3 mg Tween® 80.

40 Beispiel 72

1 Kapsel enthält:

25 mg Dimethylaminoethanolrotat
350 mg D,L-alpha-Tocopherolacetat
45 17.000 I.E. (9,44 mg) Vitamin-A-Palmitat
70 mg Sojaöl
75 mg Cinnarizin

Beispiel 73

50

1 Kapsel enthält:

20 mg Dimethylaminoäthanol
200 mg D,L-alpha-Tocopherolacetat
12.000 I.E. Vitamin-A-Palmitat (6,67 mg)
55 50 mg Sojaöl
250 mg Sojalecithin

Beispiel 74

- 1 Kapsel enthält:
- | | |
|----------|-----------------------------------|
| 35 mg | Dimethylaminoäthanolrotat |
| 5 400 mg | D,L-alpha-Tocopherolacetat |
| 15.000 | I.E. Vitamin-A-Palmitat (8,33 mg) |
| 20 mg | Sojalecithin |

Beispiel 75

- 10 Kombination gemäß Beispiel 73, jedoch mit 3 mg Tween® 80 angesetzt.

Beispiel 76

- 15 1 Kapsel enthält:
- | | |
|--------|-----------------------------------|
| 20 mg | Dimethylaminoäthanol |
| 200 mg | D,L-alpha-Tocopherolacetat |
| 12.000 | I.E. Vitamin-A-Palmitat (6,67 mg) |
| 50 mg | Sojaöl |

Beispiel 77

- 1 Kapsel enthält:
- | | |
|-----------|-----------------------------------|
| 35 mg | Dimethylaminoäthanolrotat |
| 25 400 mg | D,L-alpha-Tocopherolacetat |
| 15.000 | I.E. Vitamin-A-Palmitat (8,33 mg) |

Beispiel 78

- 30 Kombination gemäß Beispiel 76, jedoch mit 3 mg Tween® 80 angesetzt.

Beispiel 79

- 1 Kapsel enthält:
- | | |
|-----------|------------------------------------|
| 35 mg | Dimethylaminoäthanolrotat |
| 35 500 mg | D-alpha-Tocopherol-Konzentrat |
| 22.000 | I.E. Vitamin-A-Palmitat (12,22 mg) |

Beispiel 80

- 40 Kombination gemäß Beispiel 79, jedoch mit 4 mg Tween® 20.

Beispiel 81

- 45 1 Kapsel enthält:
- | | |
|--------|----------------------------|
| 30 mg | Dimethylaminoäthanolrotat |
| 400 mg | D,L-alpha-Tocopherolacetat |

Beispiel 82

- 50 1 Kapsel enthält:
- | | |
|------------|--|
| 35 mg | Dimethylaminoäthanolrotat |
| 350 mg | D-alpha-Tocopherolacetat |
| 15.000 | I.E. Vitamin-A-Palmitat |
| 55 je 5 mg | von Vitamin B ₁ , B ₂ , B ₆ |
| 5 µg | Vitamin B ₁₂ |
| 15 mg | Nicotinsäureamid |

Beispiel 83

Kombination gemäß Beispiel 82, jedoch mit 3 mg Tween® 80.

5 Beispiel 84

1 Kapsel enthält:

25 mg Dimethylaminoethanolacetat
350 mg D,L-alpha-Tocopherolacetat
10 17.000 I.E. (9,44 mg) Vitamin-A-Palmitat
70 mg Sojaöl

In allen Beispielen wurde Sojaöl zwischen 50 und 200 mg pro Kapsel zugesetzt. Es können auch andere neutrale Öle wie Olivenöl, Rüböl etc. verwendet werden.

15 Beispiel 85

Lösung zur äußerlichen Anwendung, insbesondere in Form von Spray aus:

33 T D-alpha-Tocopherolkonzentrat
8 T Phosphorlipide
20 99 T Isopropylalkohol
45 T Isopropylalkohol (70%)

Beispiel 86

25 1 Kapsel enthält:

30 mg Chlorphenoxaminehydrochlorid
400 mg D,L-alpha-Tocopherolacetat
50 mg Nicotinsäure
100 mg Sojaöl

30

Beispiel 87

Gemäß Beispiel 86, jedoch anstelle von 30 mg Chlorphenoxaminehydrochlorid werden 40 mg verwendet und 20.000 I.E. Vitamin-A-Palmitat.

35

Beispiel 88

1 Kapsel enthält:

70 mg Bamipinhydrochlorid
40 500 mg D-alpha-Tocopherolkonzentrat
100 mg Troxerutin
80 mg Erdnußöl

Beispiel 89

45

1 Kapsel enthält:

120 mg Tritoqualine
300 mg D-alpha-Tocopherolacetat
100 mg Troxerutin
50 80 mg Sojaöl

Beispiel 90

Eine Salbe enthält:

55 40,0 g Clemastinehydrogenfumarat
8,0 g D-alpha-Tocopherolkonzentrat
60.000 I.E. Heparin Natrium
ad 100,0 g eine Salbe aus 20,0 g Cetiol (Ölsäureoleylester)

20,0 g Cetylstearylalkohol
60,0 aqua Conservata

Beispiel 91

5

Eine Salbe enthält:
1,5 g Chlorphenoxaminehydrochlorid
10 g D,L-alpha-Tocopherol
50.000 I.E. Heparin Natrium
10 ad 100,0 g Salbe wie Beispiel 90

Beispiel 92

1 Kapsel enthält:
15 70 mg Bamipinhydrochlorid
400 mg D-alpha-Tocopherolkonzentrat
30 mg Cinnarizin

Beispiel 93

20

Gemäß Beispiel 90, jedoch mit 3% Calendulaöl.

Beispiel 94

25 Eine Salbe enthält:
5 g D-alpha-Tocopherolkonzentrat
10.000 I.E. Vitamin-A-Palmitat
50.000 I.E. Heparin Natrium
ad 100,0 g Eucerinanhydricum

30

Beispiel 95

Das gleiche wie Beispiel 94, jedoch mit 8 g D-alpha-Tocopherolkonzentrat.
Bei den folgenden Kombinationen handelt es sich um Salben enthaltend Bufexamac zur Behandlung von
35 Hautentzündungen.
Die folgenden Beispiele betreffen Lichtschutzmittel.

Beispiel 96

40 Eine Salbe enthält:
8 g D-alpha-Tocopherolkonzentrat
2 g Phospholipide
2 g 4-Phenylbenzophenon-2-Carbonsäure-Isooctylester
ad 100 g Salbengrundlage aus
45 22 Teile Cetyl-Stearylalkohol
18 Teile Cetiol Ölsäureoleylester
60 Teile Wasser

Beispiel 97

50

Salbe enthalten:
100 g
3 g Hydroxyäthylsalicylat
1 g Benzylnicotinat
8 g D-alpha-Tocopherolkonzentrat
55 2 g Phospholipide
ad 100,0 g Salbengrundlage wie Beispiel 96

Beispiel 98

100 g Salbe enthalten:
 50.000 I.E. Heparin Natrium
 5 12,0 g Arnica Lebutenextract 1 = 10 (Alkal 60%)
 7,5 g D-alpha-Tocopherolkonzentrat
 3 g Phospholipide
 0,5 g Octadecadeinsäure
 0,15 g Linolsäure
 10 ad 100,0 g Salbengrundlage wie 96

Beispiel 99

Eine Salbe enthält:
 15 10,0 g D-alpha-Tocopherol-Konzentrat
 2,0 g Benzaron
 2 g Phospholipide
 ad 100,0 g Salbengrundlage wie 96

Beispiel 100

1 Kapsel enthält:
 35 mg Xanthaxanthin
 8 mg β -Carotin
 25 8 mg Calcium D Pantothenat
 0,15 mg D-Biotin
 250 mg Lecithin
 400 mg D,L-alpha-Tocopherolacetat
 80 mg Sojabohnenöl

Beispiel 101

1 Kapsel enthält:
 30 mg Xanthaxanthin
 35 300 mg D-alpha-Tocopherolkonzentrat
 150 mg Sojabohnenöl

Beispiel 102 bis 107 und Vergleichsbeispiel

40 Acht Lichtschutzmittel zur Bestimmung der erythemverhütenden Wirkung wurden am Menschen getestet.
 Dabei handelte es sich um die folgenden:

Beispiel 102

45 "DL Hep Na"
 mit 8 Gew.-% D,L-alpha-Tocopherol und
 50.000 Einheiten Heparin Natrium

Beispiel 103

50 "Vitamin E COO/8"
 55.000 Hepa Na"
 mit 8 Gew.-% natürlichem Vitamin E und 55.000 I.E. Heparin Natrium

Beispiel 104

"Vitamin E + COO
 BN 8/1.5"

mit 8 Gew.-% natürlichem Vitamin E und 1,5 Gew.-% Benzylnicotinat

Beispiel 105

- 5 "8 Gew.-% Covitol und
4 Gew.-% Arnika"
mit 8 Gew.-% natürlichem Vitamin E und 2 Gew.-% Arnikaöl

Beispiel 106

- 10 "8 Gew.-% Covitol
2 Gew.-% Campher
2 Gew.-% Menthol
10 Gew.-% Pfefferminzöl
15 80 Gew.-% Lanette"
mit 8 Gew.-% natürlichem Vitamin E und den vorher bezeichneten Nebeninhaltsstoffen.

Beispiel 107

- 20 "8 Gew.-% Covitol
10 Gew.-% Calendulaeöl
82 Gew.-% Lanette"
mit 8 Gew.-% natürlichem Vitamin E.

25 Vergleichsbeispiel

"Unguentum Lanette DHW Art. 226/15270"

- 30 Bei allen Produkten mit Ausnahme der Lanette-Salbe, handelte es sich um weiße, salbige Emulsionen. Die Produkte erfüllten die üblichen, an solche Kosmetika zu stellenden Anforderungen. Sie ließen sich leicht und gleichmäßig auf die Haut auftragen und erzeugten hier keine Schicht, die durch übermäßigen Glanz, Klebrigkeit oder Fettigkeit aufgefallen wäre.

Bei der Anwendung gab keine der Versuchspersonen eine Mißempfindung wie Jucken, Brennen oder Spannen der Haut oder übermäßiges Kälte- oder Wärmegefühl an.

- 35 Bei den Untersuchungen der Haut nach 24 Stunden zeigten sich außerhalb der Erythemreaktionen keine Hautveränderungen, die für eine (photo) toxische oder (photo)allergische Wirkung der Produkte gesprochen hätten.

Untersuchungsmethode:

- 40 Die Bestimmung der Lichtschutzwirkung erfolgte als mittlerer Schutzfaktor nach SCHULZE an 20 hautgesunden Versuchspersonen unterschiedlichen Geschlechts, Alters und Hauttyps, entsprechend der DIN-Norm 67 501, wenn nicht ausdrücklich etwas anderes vermerkt wird. Die Anwendung der Produkte erfolgte einheitlich in einer Schichtdicke von 150 mg/100 cm².

- 45 Zur Lichtexposition wurden wie üblich vier Osram[®]-Ultravitalux-Lampen im Abstand von 30 cm zueinander und zum Rücken des Probanden benutzt. Die Erythemschwellenzeit wurde nach etwa 24 Stunden abgelesen. Der individuelle Schutzfaktor stellt den Quotienten aus der Erythemschwellenzeit der geschützten Haut und der Erythemschwellenzeit der ungeschützten Haut dar. Etwaige Zwischenwerte (z.B. 1.7, 3.4 usw.) ergeben sich dann, wenn die beiden dem Testfeld benachbarten Kontrollfelder unterschiedliche Erythemschwellenzeiten aufweisen oder das Testfeld eine geringere Intensitätszunahme erkennen läßt als die Kontrollfelder.

Ergebnisse:

- 55 Bei der so an 20 Probanden unterschiedlichen Alters, Geschlechts und Hauttyps vorgenommenen Prüfung wurden die folgenden mittleren Schutzfaktoren (unterstrichen) als arithmetische Mittel aus den angegebenen Einzelwerten (in Klammern) erhalten:

Beispiel 102

4.38 (1x2.0, 2x2.8, 11x4.0, 5x5.6, 1x8.0)

5 Beispiel 103

4.02 (2x2.0, 9x2.8, 6x4.0, 2x8.0, 1x11.2)

Beispiel 104

10

4.21 (1x1.4, 5x2.0, 4x2.8, 3x4.0, 4x5.6, 2x8.0, 1x11.2)

Beispiel 105

15

2.72 (4x1.4, 3x2.0, 9x2.8, 3x4.0, 1x5.6)

Beispiel 106

20

2.88 (6x2.0, 10x2.8, 3x4.0, 1x5.6)

Beispiel 107

3.94 (2x2.0, 5x2.8, 9x4.0, 3x5.6, 1x8.0)

25

Vergleichsbeispiel

Lanette-Salbe

1.07 (1x0.7, 15x1.0, 4x1.4)

30

Ein handelsübliches Präparat (Standardpräparat K 17 N), das bisher an 220 Probanden einen mittleren Schutzfaktor von 3.82 gezeigt hatte, wies bei dieser Prüfung einen arithmetischen Mittelwert von 3.74 auf.

Aufgrund der obigen Werte und bei deren Vergleich mit den an zahlreichen Versuchs- und Handelsprodukten unter den gleichen Bedingungen und in der Praxis erhaltenen Ergebnissen sind die Produkte 105 und 106 als knapp mittel-wirksame Lichtschutzmittel, die übrigen Produkte dagegen als mittel- bis stark-wirksame Lichtschutzmittel zu bezeichnen.

35

Während die Grundlage, das Unguentum-Lanette, erwartungsgemäß keinerlei Lichtschutzwirkung aufwies, lassen sich die übrigen sechs Produkte aufgrund teilweise statistisch signifikanter Unterschiede in zwei Gruppen einteilen. Die eine, verhältnismäßig schwach-wirksame Gruppe, enthält neben 8 Gew.-% Vitamin E entweder wie das Produkt 106 verschiedene Zusätze oder wie das Produkt 105 Arnikaöl.

40

Dem ist eine sehr viel stärker wirksame Gruppe gegenüberzustellen, die entweder wie die "Produkte 102 und 103" Heparin enthalten oder aber wie das "Produkt 104" 1,5 Gew.-% Benzylnicotinat oder das "Produkt 107" 10 Gew.-% Calendulaöl.

45

Diese Unterschiede berechtigen zu mehreren Schlüssen. Zunächst ist festzustellen, daß Vitamin E sowohl in natürlicher wie auch in racemischer Form eine deutliche Lichtschutzwirkung besitzt, die offenbar, vor allem durch Zusatz von Heparin, erhöht werden kann. Ähnlich wirksam ist auch ein verhältnismäßig hoher Zusatz an Calendulaöl sowie überraschenderweise auch das hyperaemesierende Benzylnicotinat.

Patentansprüche

50

1. Verwendung einer Zusammensetzung, die neben üblichen Träger- und/oder Hilfsstoffen als wesentlichen Bestandteil Vitamin E als alpha-Tocopherol und/oder dessen Ester natürlicher oder synthetischer Herkunft in Mengen von 200 bis 1000 mg pro Darreichungseinheit sowie durchblutungsfördernde und/oder gefäßerweiternde Mittel und außerdem gegebenenfalls Vitamin C, Vitamin A, Vitamine der B-Reihe, Phospholipide, ungesättigte Fettsäuren und/oder Emulgatoren enthält, zur Herstellung eines Arzneimittels in Kapselform zur Behandlung und zum Schutz der menschlichen und tierischen Haut.

55

2. Verwendung einer Zusammensetzung, die neben üblichen Träger- und/oder Hilfsstoffen als wesentlichen Bestandteil Vitamin E als alpha-Tocopherol und/oder dessen Ester natürlicher oder synthetischer Her-

kunft in Mengen von 0,5 bis 20 Gew.-% pro Darreichungseinheit sowie durchblutungsfördernde und/oder gefäßerweiternde Mittel und außerdem gegebenenfalls Vitamin C, Vitamin A, Vitamine der B-Reihe, Phospholipide, ungesättigte Fettsäuren und/oder Emulgatoren enthält, zur Herstellung eines Arzneimittels in Form von Crème, Gel, Salbe, Milch, Lotion oder Lösung zur Behandlung und zum Schutz der menschlichen und tierischen Haut.

3. Verwendung einer Zusammensetzung, die neben üblichen Träger- und/oder Hilfsstoffen als wesentlichen Bestandteil Vitamin E als alpha-Tocopherol und/oder dessen Ester natürlicher oder synthetischer Herkunft in Mengen bis zu 32 Gew.-% pro Darreichungseinheit sowie durchblutungsfördernde und/oder gefäßerweiternde Mittel, und außerdem gegebenenfalls Vitamin C, Vitamin A, Vitamine der B-Reihe, Phospholipide, ungesättigte Fettsäuren und/oder Emulgatoren enthält, zur Herstellung eines Arzneimittels in Form von Spray, Tinktur oder Lösung in Alkohol zur Behandlung und zum Schutz der menschlichen und tierischen Haut.

Claims

1. Use, for the preparation of a medicament in the form of capsules for the treatment and protection of human and animal skin, of a composition containing, as the essential constituent in addition to conventional carriers and/or excipients, vitamin E as alpha-tocopherol and/or its esters of natural or synthetic origin in amounts of from 200 to 1,000 mg per dosage unit, as well as blood circulation-promoting agents and/or vasodilators, and in addition optionally vitamin C, vitamin A, vitamins of the B-series, phospholipids, unsaturated fatty acids and/or emulsifiers.
2. Use, for the preparation of a medicament in the form of a cream, gel, ointment, milk, lotion or solution for the treatment and protection of human and animal skin, of a composition containing, as the essential constituent in addition to conventional carriers and/or excipients, vitamin E as alpha-tocopherol and/or its esters of natural or synthetic origin in amounts of from 0.5 to 20% by weight per dosage unit, as well as blood circulation-promoting agents and/or vasodilators, and in addition optionally vitamin C, vitamin A, vitamins of the B-series, phospholipids, unsaturated fatty acids and/or emulsifiers.
3. Use, for the preparation of a medicament in the form of a spray, tincture or solution in alcohol for the treatment and protection of human and animal skin, of a composition containing, as the essential constituent in addition to conventional carriers and/or excipients, vitamin E as alpha-tocopherol and/or its esters of natural or synthetic origin in amounts of up to 32% by weight per dosage unit, as well as blood circulation-promoting agents and/or vasodilators, and in addition optionally vitamin C, vitamin A, vitamins of the B-series, phospholipids, unsaturated fatty acids and/or emulsifiers.

Revendications

1. Utilisation d'une composition, qui, en dehors de supports et/ou d'adjuvants usuels, contient, comme constituant principal, de la vitamine E sous la forme d'alpha-tocophérol et/ou ses esters d'origine naturelle ou synthétique en des quantités allant de 200 à 1000 mg par dose unitaire, ainsi que des agents favorisant l'irrigation sanguine et/ou vasodilatateurs et en outre, éventuellement, de la vitamine C, de la vitamine A, des vitamines du groupe B, des phospholipides, des acides gras insaturés et/ou des émulsifiants, pour la fabrication d'un médicament sous la forme de capsules pour le traitement et la protection de la peau humaine et de la peau animale.
2. Utilisation d'une composition qui, en dehors de supports et/ou d'adjuvants usuels, contient, comme constituant principal, de la vitamine E sous la forme d'alpha-tocophérol et/ou ses esters d'origine naturelle ou synthétique en des quantités allant de 0,5 à 20 % en poids par dose unitaire, ainsi que des agents favorisant l'irrigation sanguine et/ou vasodilatateurs et en outre, éventuellement, de la vitamine C, de la vitamine A, des vitamines du groupe B, des phospholipides, des acides gras insaturés et/ou des émulsifiants, pour la fabrication d'un médicament sous la forme d'une crème, d'un gel, d'une pommade, d'un lait, d'une lotion et d'une solution pour le traitement et la protection de la peau humaine et de la peau animale.
3. Utilisation d'une composition qui, en dehors de supports et/ou d'adjuvants usuels, contient, comme cons-

EP 0 343 694 B1

tituant principal, de la vitamine E sous la forme d'alpha-tocophérol et/ou ses esters d'origine naturelle ou synthétique en des quantités atteignant jusqu'à 32 % en poids par dose unitaire, ainsi que des agents favorisant l'irrigation sanguine et/ou vasodilatateurs et en outre, éventuellement, de la vitamine C, de la vitamine A, des vitamines du groupe B, des phospholipides, des acides gras insaturés et/ou des émulsifiants, pour la fabrication d'un médicament sous la forme d'un produit à pulvériser, d'une teinture ou d'une solution dans de l'alcool pour le traitement et la protection de la peau humaine et de la peau animale.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55